

6/3,AB/1 (Item 1 from file: 347)  
 DIALOG(R)File 347:JAPIO  
 (c) 2004 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

05410473  
 PRODUCTION OF **BENZYLTHIAZOLIDINE** DERIVATIVE

PUB. NO.: 09-025273 [JP 9025273 A]  
 PUBLISHED: January 28, 1997 (19970128)  
 INVENTOR(s): **MORITA HIKARI**  
 MORI HIROYUKI  
 FURUBAYASHI YOSHIMASA  
 APPLICANT(s): NITTO CHEM IND CO LTD [000395] (A Japanese Company or  
 Corporation), JP (Japan)  
 APPL. NO.: 07-200268 [JP 95200268]  
 FILED: July 14, 1995 (19950714)

# ABSTRACT

PROBLEM TO BE SOLVED: To easily obtain a **benzylthiazolidine** derivative useful as a raw material for pharmaceuticals, agrochemicals, etc., in high yield by using an easily synthesizable .beta.-phenyllactic acid derivative as a raw material.

SOLUTION: The objective **benzylthiazolidine** derivative of formula II (R(sup 1) is H, phenyl or a 5 to 6-membered heterocyclic group) is produced by carrying out the condensation reaction of (A) a .beta.-phenyllactic acid derivative of formula I (R(sup 2) is methanesulfonyl, p-toluenesulfonyl, etc.; (n) is an integer of 0-3; R(sup 3) is p-toluenesulfonyl or methanesulfonyl; R(sup 4) is a lower alkyl) with (B) thiourea and hydrolyzing the condensation product. The component A can easily be produced by esterifying the corresponding .beta.-(p-substituted-phenyl)lactic acid and subjecting the .alpha.-hydroxy group to methanesulfonylation or p-toluenesulfonylation. 5-(4-methoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione is produced by using 2-methanesulfonyloxy-3-(4-methoxyphenyl)propionic acid methyl ester as the component A.  
 ? t s9/3,ab

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-25273

(43)公開日 平成9年(1997)1月28日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/34			C 0 7 D 277/34	
417/12	2 1 3		417/12	2 1 3
	2 6 3			2 6 3

// (C 0 7 D 417/12  
213:16

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 4 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-200268	(71)出願人	000003953 日東化学工業株式会社 東京都千代田区丸の内1丁目5番1号
(22)出願日	平成7年(1995)7月14日	(72)発明者	森田 光 神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 日 東化学工業株式会社内
		(72)発明者	森 浩幸 神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 日 東化学工業株式会社内
		(72)発明者	古林 祥正 神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 日 東化学工業株式会社内

(54)【発明の名称】 ベンジルチアソリジン誘導体の製造方法

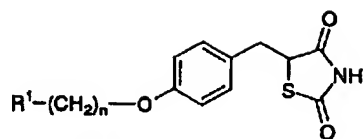
(57)【要約】

【課題】 合成により容易に入手できるβ-フェニル乳酸誘導体を原料として、医薬品中間体として有用なベンジルチアソリジン誘導体を従来に比べて簡便かつ高収率で製造する方法の提供。

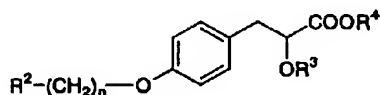
【解決手段】 β-フェニル乳酸誘導体を、チオ尿素と反応させ、加水分解させることにより、ベンジルチアソリジン誘導体を製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)



(式中、R¹ は水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよい5員もしくは6員環の複素環基を示し、nは0から3の整数を示す)で表されるベンジルチアゾリジン誘導体を製造するにあたり、一般式(2)



(式中、R² はメタンスルホニル基もしくはp-トルエンスルホニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよい5員もしくは6員環の複素環基を示し、nは0から3の整数を示し、R³ はp-トルエンスルホニル基またはメタンスルホニル基を示し、R⁴ は低級アルキル基を示す)で表されるβ-フェニル乳酸誘導体とチオ尿素を縮合させ、さらに加水分解させることを特徴とするベンジルチアゾリジン誘導体の製造方法。

【請求項2】 複素環基が、窒素、酸素および硫黄から選ばれた少なくとも一種を含有するものである請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンジルチアゾリジン誘導体の製造方法に関するものである。本発明によって得られる化合物は、医薬、農薬などの原料として有用なものである。

【0002】

【従来技術】ベンジルチアゾリジン誘導体の製造法としては、α-ハローβ-フェニルプロピオン酸誘導体をチオ尿素と反応させる方法(たとえば、Chemical Pharmaceutical Bulletin, 30巻, 3563頁, 1982年など)が一般に良く知られている。

【0003】しかし、この方法は原料のα-ハローβ-フェニルプロピオン酸誘導体の入手が困難であること、その製造には煩雑な工程を必要とし、廃棄が困難な銅触媒を用いる必要があることなどの欠点がある。

【0004】

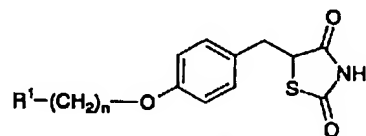
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、製造が容易なβ-フェニル乳酸誘導体を原料として用い、高収率でベンジルチアゾリジン誘導体を製造することので

きる方法を提供することにある。

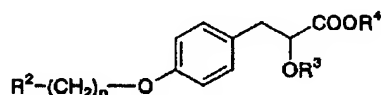
【0005】

【課題を解決するための手段】ベンジルチアゾリジン誘導体を製造する場合、α-ハローβ-フェニルプロピオン酸誘導体を用いる方法が一般的であるが、α-ハローβ-フェニルプロピオン酸誘導体の代わりにβ-フェニル乳酸誘導体を用いても高収率でベンジルチアゾリジン誘導体を製造できることを見いだした。

【0006】すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、R¹ は水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよい5員もしくは6員環の複素環基を示し、nは0から3の整数を示す)で表されるベンジルチアゾリジン誘導体を製造するにあたり、一般式(2)



(式中、R² はメタンスルホニル基もしくはp-トルエンスルホニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよい5員もしくは6員環の複素環基を示し、nは0から3の整数を示し、R³ はp-トルエンスルホニル基またはメタンスルホニル基を示し、R⁴ は低級アルキル基を示す)で表されるβ-フェニル乳酸誘導体とチオ尿素を縮合させ、さらに加水分解させることを特徴とするベンジルチアゾリジン誘導体の製造方法に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳しく説明する。本発明の目的化合物である前記一般式(1)で表されるベンジルチアゾリジン誘導体および原料として用いる前記一般式(2)で表されるβ-フェニル乳酸誘導体のR¹ およびR² において、ベンゼン環と縮合していてもよい5員もしくは6員環の複素環基は、具体的にはピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、キノリン、ベンゾ[2H]ピラン、ベンゾ[4H]ピラン、などを挙げることができる。

【0008】本発明で原料として用いる前記一般式

(2)で表されるβ-フェニル乳酸誘導体は、具体的には、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3-(4-

メトキシフェニル) - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- (4-プロポキシフェニル) - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- (4-ベンジルオキシフェニル) - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- [3- (4-メトキシフェニル) プロポキシ] フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- [3- (3-メチルフェニル) プロポキシ] フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- [3- (3-エチルフェニル) プロポキシ] フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- (2-ピリジルメトキシ) フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [2- (2-ピリジル) エトキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [2- [2- (5-メチルピリジル) ] エトキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [2- (3-ピリジル) エトキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [2- (4-ピリジル) エトキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [3- (2-ピリジル) プロポキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [3- (3-ピリジル) プロポキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- (2-イミダゾリルメトキシ) フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- (2-ベンゾフラニルメトキシ) フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [3- (2-ピリミジル) プロポキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸エチルエステル、3- [4- [2- (2-ベンゾ [4H] ピラニル) エトキシ] フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- [2- (2, 3-ジヒドロベンゾ [4H] ピラニル) エトキシ] フェニル] - 2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、3- [4- [2- (2, 3-ジヒドロ-5-メチルベンゾ [4H] ピラニル) エトキシ] フェニル] - 2-p-トルエンスルホニルオキシプロピオン酸メチルエステル、などを挙げるができる。

【0009】これらのβ-フェニル乳酸誘導体は、それぞれ対応するβ- (p-置換フェニル) 乳酸をエステル化し、α-ヒドロキシ基をメタンスルホニル化またはp-トルエンスルホニル化することにより容易に製造することができる。

【0010】本発明の反応には、原料のβ-フェニル乳酸誘導体を溶解するために反応に不活性な溶媒、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコールなどの脂肪族アルコール類、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの脂肪族エーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸エチルなどの脂肪族エステル類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられ、もう一方の原料であるチオ尿素の溶解性が高いことから、脂肪族アルコール類、脂肪族エーテル類が好ましく、経済的に安価なメタノール、イソプロパノール、ジオキサンが特に好ましい。

【0011】本発明の方法における反応温度としては、0~200℃の範囲で適用されるが、40~150℃が好ましい。反応時間は、反応温度によって変動するが、通常は24時間以内、2~12時間の範囲で適用される。

【0012】本発明の方法により生成したベンジルチアゾリジン誘導体は、反応系から蒸留、再結晶、抽出などの一般的操作によって分離、精製することができる。

【0013】

【実施例】次に、参考例、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0014】原料β-フェニル乳酸誘導体の合成を参考例として示す。

【0015】参考例

2-メタンスルホニルオキシ-3- (4-メトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステルの合成

a) 3- (4-メトキシフェニル) 乳酸メチルエステルの合成

3- (4-メトキシフェニル) 乳酸19.6g、濃硫酸0.98gおよび無水メタノール200mlを混合し、2時間加熱還流した。反応後室温まで冷却し、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水100mlを加え、10%炭酸ナトリウム水溶液で中和した。得られた混合液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、無色油状物の3- (4-メトキシフェニル) 乳酸メチルエステルを20.1g得た。

【0016】b) 2-メタンスルホニルオキシ-3- (4-メトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステルの合成

3- (4-メトキシフェニル) 乳酸メチルエステル16.8gをピリジン20mlに溶解し、氷冷攪拌下でメタンスルホニルクロライド10.1gを滴下した。滴下

終了後、室温で1時間攪拌し、次いで50℃で1時間攪拌した。反応混合物に氷水120gを加え、塩化メチレン80mlで2回抽出した。抽出液を5%塩酸50mlで2回、飽和食塩水50mlで1回洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、無色油状物の2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルを21.5g得た。

#### 【0017】実施例1

2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル14.4g、チオ尿素3.8gおよびジオキサン70mlを混合し、6時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、6N塩酸25mlを加え、5時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。析出した結晶を濾取し、エタノール-水の混液から再結晶して、5-(4-メトキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンの無色結晶を9.48g得た。

#### 【0018】実施例2

2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルのかわりに2-メタンスルホンオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル18.2gを用いた以外は実施例1と同様に操作して、5-(4-ベンジルオキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンの無色結晶を11.8g得た。

#### 【0019】実施例3

2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルのかわりに2-メタンスルホンオキシ-3-[4-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル18.95gを用いた以外は実施例1と同様に操作して、5-[4-[2-(2-ピリジル)エトキシベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの無色結晶を12.3g得た。

#### 【0020】実施例4

2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルのかわりに2-メタンスルホンオキシ-3-[4-[2-(2-オキサソ

リル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル18.45gを用いた以外は実施例1と同様に操作して、5-[4-[2-(2-オキサソリル)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの無色結晶を12.8g得た。

#### 【0021】実施例5

2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルのかわりに2-メタンスルホンオキシ-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸メチルエステル19.6gを用いた以外は実施例1と同様に操作して、5-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの無色結晶を13.6g得た。

#### 【0022】実施例6

2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルのかわりに2-p-トルエンスルホンオキシ-3-[4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル22.3gを用いた以外は実施例1と同様に操作して、5-[4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの無色結晶を17.7g得た。

#### 【0023】実施例7

2-メタンスルホンオキシ-3-(4-メタンスルホンオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル18.3g、チオ尿素3.8gおよびジオキサン70mlを混合し、6時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、6N塩酸25mlを加え、6時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。析出した結晶を濾取し、エタノール-水の混液から再結晶して、5-(4-ヒドロキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンの無色結晶を9.58g得た。

#### 【0024】

【発明の効果】本発明の方法によれば、製造が容易なβ-フェニル乳酸誘導体を原料として用い、高収率でベンジルチアゾリジン誘導体を製造することができる。また、本発明の方法は、特殊な操作や装置を必要とすることなく実施することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 D 277:34)  
(C 0 7 D 417/12  
263:32  
277:34)

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所